

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.04.005

# 甘露醇联合菖蒲郁金汤治疗小儿重症病毒性脑炎临床研究

高亮 陈瑞 邱爽 孙志华

驻马店市中心医院儿童重症医学科,河南驻马店 463000

**摘要** **目的** 观察甘露醇联合菖蒲郁金汤治疗小儿重症病毒性脑炎(viral encephalitis, VME)的临床疗效。**方法** 选取本院收治的 65 例重症 VME 患儿为研究对象,随机分为观察组与对照组。对照组 33 例患儿予甘露醇静脉滴注治疗,观察组 32 例患儿在对照组基础上联合菖蒲郁金汤治疗。比较 2 组患儿治疗前及治疗 7 d 后中医症状积分、脑脊液中中枢神经特异蛋白(specific protein 100 $\beta$ , S100 $\beta$ )及神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平、治疗期间主要症状体征消失时间。**结果** 治疗 7 d 后,观察组患儿发热、神昏、头晕、纳呆等中医症状积分及脑脊液中 S100 $\beta$ 、NSE 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗过程中,观察组患儿神志障碍、抽搐、呕吐、肌力下降等主要症状体征的消失时间明显短于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 甘露醇联合菖蒲郁金汤可迅速改善重症 VME 患儿主要临床症状,减少脑损伤,值得临床推广应用。

**关键词** 病毒性脑炎;甘露醇;菖蒲郁金汤;神经元特异性烯醇化酶

**中图分类号** R512.3 **文献标志码** A

## Clinical Study of Mannitol Combined with Changpu Yujin Decoction in the Treatment of Severe Viral Encephalitis in Children

GAO Liang, CHEN Rui, QIU Shuang, SUN Zhihua

*Pediatric Intensive Care Unit, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China*

**Abstract** **Objective** To observe the clinical efficacy of mannitol combined with Changpu Yujin decoction in the treatment of severe viral encephalitis(VME)in children. **Methods** Sixty-five children with severe VME were randomly divided into observation group and control group. In the control group, 33 children were treated with mannitol intravenous drip, and 32 children in the observation group were treated with Changpu Yujin decoction on the basis of the treatment of the control group. The scores of TCM symptoms, the levels of CNS-specific protein 100 $\beta$ (S100 $\beta$ )and neuron specific enolase(NSE)in cerebrospinal fluid before and after treatment, the disappearance time of main symptoms and signs during treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of TCM symptoms such as fever, coma, dizziness and anorexia and the levels of cerebrospinal fluid S100 $\beta$  and NSE in the observation group were significantly lower than those in the control group( $P < 0.05$ ). During the treatment, the disappearance time of the main symptoms and signs such as mental disorder, convulsion, vomiting and muscle strength decline in the observation group were significantly shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Mannitol combined with Changpu Yujin decoction could quickly improve the main clinical symptoms of children with severe VME, and reduce the cerebral injury, which is worth clinical promotion and application.

**Key words** viral encephalitis; mannitol; Changpu Yujin decoction; neuron specific enolase

病毒性脑炎(viral encephalitis, VM)是由病毒感染所致的一种儿科常见病,以发热、意识障碍为主要临床表现<sup>[1]</sup>。不同患儿病情严重程度不同,病情轻者可在数日后自行缓解,部分患儿若不及时治疗,轻度脑炎可能迅速进展为重症脑炎,导致脑膜及脑实质受损,患儿出现残疾甚至死亡,严重威胁其生命安全。临床一般采用降颅压药进行治疗,但疗效并不理想<sup>[2]</sup>。随着近年来中医药在临床上的广泛应用,有学者将中医药应用于重症 VME 的辅助治疗中,不仅可提高临床疗效,且不良反应少<sup>[3]</sup>。根据 VME 临床表现,中医将其归为“痲病”“惊风”范畴,治宜清热化痰、通腑开窍。菖蒲郁金汤出自《温病全书》,具有清营透热之功效,其主治之证与 VME 极为相似。本院将菖蒲郁金汤与甘露醇联合应用治疗小儿重症 VME,取得较好效果,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月—2020 年 9 月本院收治的 65 例重症 VME 患儿为研究对象,随机分为观察组与对照组。观察组 32 例,其中男 17 例,女 15 例;年龄(5.8±1.1)岁,年龄范围为 4~8 岁;病程(4.4±1.1)d,病程范围为 2~7 d;发热 19 例,头晕 13 例,抽搐 10 例。对照组 33 例,其中男 17 例,女 16 例;年龄(5.6±1.2)岁,年龄范围为 4~8 岁;病程(4.1±1.0)d,病程范围为 3~6 d;发热 21 例,头晕 12 例,抽搐 9 例。2 组患儿一般情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合重症 VME 诊断标准<sup>[4]</sup>;年龄 1~10 岁;患儿家属对本次研究内容知情同意,并签署知情同意书。

排除标准:存在颅脑外伤;由细菌、真菌等其他病原体导致的颅内感染;合并精神障碍,依从性较差者。

### 1.3 治疗方法

2 组患儿入院后均密切观察病情变化,保证营养供给,维持水电解质平衡。对照组患儿予甘露醇注射液(河南科伦药业有限公司,国药准字 H41021529)静脉滴注,0.25 g/(kg·次),1 次/d,

观察组患儿在对照组基础上联合菖蒲郁金汤治疗,方药组成为石菖蒲 9 g,郁金 6 g,竹叶 9 g,连翘 6 g,牡丹皮 9 g,炒栀子 9 g,灯芯草 6 g;随证加减:兼胸腹灼热者加用柴胡、黄芩、黄连;见抽搐者加用水牛角;发热轻者去炒栀子。上述药物均由本院煎制,每日 1 剂,水煎取汁,分早晚 2 次温服。连续服用 7 d。

### 1.4 观察指标

比较 2 组患儿治疗前后中医症状积分,根据发热、神昏、头晕、纳呆等症状的严重程度,分别计 1~4 分,分数越高提示症状越严重。

比较 2 组患儿治疗前后脑脊液中中枢神经特异蛋白(specific protein 100 $\beta$ , S100 $\beta$ )、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平,分别于治疗前后采集患儿脑脊液,采用酶联免疫吸附法测定脑脊液中 S100 $\beta$ 、NSE 水平。

比较 2 组患儿治疗期间神志障碍、抽搐、呕吐、肌力下降等症状体征的消失时间。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用成组  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脑脊液中 S100 $\beta$ 、NSE 水平比较

治疗前,2 组患儿脑脊液中 S100 $\beta$ 、NSE 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,2 组患儿脑脊液中 S100 $\beta$ 、NSE 水平均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患儿脑脊液中 S100 $\beta$ 、NSE 水平比较(ng/L,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别                | 时间  | S100 $\beta$        | NSE                  |
|-------------------|-----|---------------------|----------------------|
| 对照组<br>( $n=33$ ) | 治疗前 | 2.59±0.35           | 35.97±7.69           |
|                   | 治疗后 | 1.19±0.30*          | 12.34±2.10*          |
| 观察组<br>( $n=32$ ) | 治疗前 | 2.61±0.37           | 36.10±7.81           |
|                   | 治疗后 | 1.02±0.29* $\Delta$ | 11.28±2.06* $\Delta$ |

与治疗前比较\* $P<0.05$ ;与对照组比较 $\Delta P<0.05$

### 2.2 中医症状积分比较

治疗前,2 组患儿中医症状积分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,2 组患儿中医症状积分均较治疗前明显下降,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 主要症状、体征消失时间比较

治疗过程中,观察组患儿神志障碍、抽搐、呕吐、肌力下降等症状体征消失时间均明显短于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 2 组患儿中医症状积分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | 时间  | 发热                      | 神昏                      | 头晕                      | 纳呆                      |
|-------------------|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组<br>( $n=33$ ) | 治疗前 | 3.50±0.16               | 3.42±0.22               | 3.36±0.28               | 3.34±0.26               |
|                   | 治疗后 | 1.80±0.29*              | 1.67±0.29*              | 1.82±0.31*              | 1.69±0.28*              |
| 观察组<br>( $n=32$ ) | 治疗前 | 3.51±0.17               | 3.44±0.21               | 3.39±0.27               | 3.35±0.25               |
|                   | 治疗后 | 1.63±0.29* <sup>△</sup> | 1.45±0.28* <sup>△</sup> | 1.66±0.30* <sup>△</sup> | 1.52±0.27* <sup>△</sup> |

与治疗前比较\*  $P < 0.05$ ; 与对照组比较<sup>△</sup>  $P < 0.05$

表 3 2 组患儿主要症状、体征消失时间比较(d,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 神志障碍                   | 抽搐                     | 呕吐                     | 肌力下降                   |
|-----|----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 观察组 | 32 | 4.72±1.01              | 2.74±0.75              | 1.92±0.48              | 7.85±1.26              |
| 对照组 | 33 | 5.29±1.03 <sup>△</sup> | 3.19±0.77 <sup>△</sup> | 2.24±0.50 <sup>△</sup> | 8.51±1.28 <sup>△</sup> |

与对照组比较<sup>△</sup>  $P < 0.05$

### 3 讨论

重症 VME 具有病程长、危害大等特点,其病理机制复杂,一般起病较轻,症状不明显,但可迅速发展引起患儿颅内压增高,导致多种严重后果,临床上单纯使用降颅压等西药治疗已不能达到预期治疗效果,因此本研究根据中医标本兼治原则,联合菖蒲郁金汤进行治疗。

西医认为,VME 是由病毒感染引起的神经损伤性疾病,临床治疗时一般以对症治疗为主,如抗感染、降颅压等,但可能导致水电解质紊乱,并不能达到理想治疗效果<sup>[5]</sup>。患儿颅内组织器官并未发育完全,抵抗力低下,在受到病毒侵犯时,极易引起脑部功能障碍,造成严重后果。根据 VME 临床表现,中医将其归为“痲病”“惊风”范畴,以风热之邪内侵,痰热内动,上扰清阳,腑实窍闭为主要病因病机<sup>[6]</sup>。本次研究结果显示,治疗 7 d 后,观察组发热、神昏、头晕、纳呆中医症状积分明显低于对照组,且其主要症状体征消失更为迅速,说明采用菖蒲郁金汤联合甘露醇治疗重症 VME 更有利于加快临床症状的缓解,与李金萍等<sup>[7]</sup>学者研究结果相吻合。究其原因,VME 属于中医温病范畴,应以清热化痰、通腑开窍为治疗原则,而菖蒲郁金汤具有清营透热之功,对小儿重症 VME 表现的发热、头痛、神志障碍治疗效果极佳。在西药降颅压前提下,应用菖蒲郁金汤,此方中石菖蒲性味温苦辛,具有化痰开窍、开胃醒神之功;郁金性味寒苦辛,可化痰散结、清热解毒、利胆退黄;牡丹皮性味寒苦辛,可清肝泻火、活血化瘀;连翘、栀子性味苦寒,可凉血解毒、清热利湿,栀子炒制后清热效果更佳;竹叶性味甘淡,可清热除烦、生津利尿。诸药合用,共奏醒神开窍、除烦凉血、清热息风之功,对减轻患儿主要临床表现具有极佳效果<sup>[8-9]</sup>。而现代药理学研究也证实,石菖

蒲、郁金、栀子具有抗感染、抑制病原微生物增殖等作用;牡丹皮中有效成分丹皮酚也具有消炎止痛、镇静解痉之功。

脑脊液中 S100 $\beta$  及 NSE 水平是临床上常用于诊断中枢神经系统感染所致脑损伤的重要指标。正常情况下,S100 $\beta$  及 NSE 在脑脊液中含量极低,但当神经系统受到感染、脑组织受损时,S100 $\beta$  从脑垂体及神经胶质细胞中释放出来,进而使脑脊液中 S100 $\beta$  浓度升高<sup>[10]</sup>。NSE 则仅存在于神经细胞中,可作为中枢神经损伤的特异性指标<sup>[11]</sup>。本次研究结果中,治疗 7 d 后,2 组患儿脑脊液中 S100 $\beta$  及 NSE 水平均明显下降,且观察组显著低于对照组,说明采用菖蒲郁金汤联合甘露醇治疗重症 VME 可明显减轻颅内组织损伤程度,促进损伤修复。考虑原因可能为甘露醇作为水溶性降颅压药物,可直接通过血脑屏障,从而降低脑脊液中 S100 $\beta$  及 NSE 水平,联合菖蒲郁金汤修复患儿中枢神经及脑组织损伤,促进神经元分化,更进一步降低脑脊液中 S100 $\beta$  及 NSE 浓度。

综上所述,甘露醇联合菖蒲郁金汤可明显改善重症 VME 患儿主要临床表现,减轻颅内组织损伤,可在临床上推广应用。

### 参 考 文 献

- [1] 李永春,李小芹,张迎辉. 儿童肠道病毒性脑炎的临床特点及脑脊液病毒检测结果分析[J]. 安徽医药,2019,23(7):1369-1372.
- [2] 谢怀珍,陈兰举. 小儿病毒性脑炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学,2018,16(1):5-6.
- [3] 冯刚. 菖蒲郁金汤辅助治疗重症病毒性脑炎对神经功能、S100 B、NSE 的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7):1744-1746.

发生率比较,差异不具有统计学意义;表明以镇痛抗炎之双氯芬酸钠联合清热祛湿、解毒通络的中药泡洗进行治疗可提高临床疗效,改善本病肿胀疼痛的症状体征,且二者皆无严重不良反应,故推测双氯芬酸钠可通过抑制炎症反应发挥缓解痛风性关节炎急性期关节疼痛肿胀作用,中药外洗剂的辅助疗法可以进一步增强消肿止痛的功效,提高临床疗效。董宏生等<sup>[7]</sup>在应用外洗剂治疗本病时发现在常规西医治疗同时联合中药泡洗能够缓解关节肿痛情况,与本研究结果具有一致性。

ESR 在炎症疾病中可增快,CRP 则是感染和炎症的标志物,其升高可佐证机体有炎症的发生;BUA 是嘌呤代谢终末产物,是诊断痛风的生化标志,BUA 水平升高提示存在高尿酸血症。本研究结果显示,观察组 ESR、BUA、CRP 水平显著低于对照组,提示经联合用药治疗后,患者 BUA 水平及炎症程度均较单用双氯芬酸钠组改善明显,这可能与中药外洗时局部的药物吸收促进炎症恢复有关,且中药外洗具有局部用药的靶向性,直接针对肿痛关节用药能进一步提高解毒通络作用,使肿痛关节腠理得以疏通,血脉得以通畅,凝滞得去,则肿消痛减。

综上所述,中药泡洗辅助治疗痛风性关节炎急性

发作期患者效果显著,可改善患者临床症状,缓解关节肿胀程度,减轻疼痛,降低 ESR、BUA、CRP 水平,且未增加不良反应风险。

## 参 考 文 献

- [1] 展俊平,孟庆良,杜敏,等. 痛风舒联合双氯芬酸治疗痛风性关节炎湿热瘀阻证[J]. 中国新药与临床杂志,2018,37(8):472-477.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:861-863.
- [3] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:31-32.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:.
- [5] 朱聪聪,杨青. 痛风性关节炎的影像学研究进展[J]. 中国医学影像学杂志,2020,28(2):156-160.
- [6] 顾雯靓,牛晓亚. 抑炎中药及其提取物治疗痛风急性发作研究进展[J]. 中西医结合研究,2021,13(1):47-50.
- [7] 董宏生,董占斌,王宽宇. 中药外用泡洗治疗痛风性关节炎急性期的临床疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(5):652-654.

(收稿日期:2021-01-07)

(上接第 236 页)

- [4] 吴丹红,钟萍,林继先. 病毒性脑炎[J]. 临床内科杂志,2009,26(12):797-800.
- [5] 夏顺刚,卢红. 奥卡西平对儿童病毒性脑炎继发癫痫患者的炎性因子、免疫功能及氧化应激的影响[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(9):1122-1125.
- [6] 田宇丹,薛燕星. 薛伯寿治疗小儿病毒性脑炎[J]. 长春中医药大学学报,2018,34(6):1103-1105.
- [7] 李金萍,唐俊. 菖蒲郁金汤联合丙种球蛋白治疗小儿病毒性脑炎疗效观察[J]. 中医学报,2018,33(8):1519-1523.
- [8] 付强恒,杨洪静,谢娟,等. 菖蒲郁金汤对急性脑出血开颅术后脑水肿的疗效观察[J]. 西南国防医药,2019,29(5):611-613.

- [9] 高汉媛,王维红,李小芹,等. 菖蒲郁金汤对多发性抽动症模型大鼠 DA 及 DAT 的影响[J]. 西部中医药,2019,32(11):21-25.
- [10] 张楠,张中馥,徐丽娟,等. 小儿病毒性脑炎与脑脊液及多项血清学指标的相关性研究[J]. 河北医药,2019,41(1):113-115.
- [11] 李轲,谢付静,杨亚培,等. 单独及联合检测脑脊液中 3 种标志物对儿童病毒性脑炎与不典型化脓性脑炎的鉴别诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(4):375-377.

(收稿日期:2021-02-19)